

Egyetemi doktori értekezés – magyar nyelvű összefoglaló

A szklerózis multiplex (SM) fiatal felnőttkorban az egyik leggyakoribb krónikus, gyulladással, demyelinizációval járó neurológiai kórkép. A prevalencia értéke 2-150/100 000 lakos között változik a földrajzi elhelyezkedés, faji és etnikai származástól függően. A betegség klinikai megjelenése sokszínű. A betegek 80-85%-ában a betegség rosszabbodó-javuló kórformában zajlik (relapszus-remisszió kórforma, RRSM), kétszer gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban. Patológiailag a gyulladás elsődleges, míg a neurodegeneráció másodlagos. Az RRSM betegek 50%-a 10 év kórtörténet után szekunder progresszív kórformává (SPSM) alakul át, amelyet kezdetben még aktív relapszusok (shubok) jellemezhetnek. A betegek kis részében relapszusok nincsenek jelen és a betegség a kezdetektől fogva folyamatosan progrediál (primer progresszív kórforma, PPSM). Jelenlegi konszenzus szerint a betegség külső környezeti tényező, vírusinfekció hatására jön létre, a betegségre genetikailag hajlamos egyénekben.

A Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in EuropeanS project keretében munkacsoportunk által 2003-ban publikált eredmények felvetették több gén betegségre hajlamosító lehetséges szerepét a magyar SM populációban. A vizsgálatban azonban csak RRSM és SPSM betegek vettek részt, PPSM betegeken nem végeztünk genetikai értékelést. A felmerült hajlamosító gének közül két gént választottunk ki további értékelésre PPSM betegeken:

- Tumour necrosis factor (TNF) egy gyulladással járó citokin, amely bizonyítottan fontos szerepet játszik számos gyulladással és autoimmun megbetegedés patogenezisében. A humán TNF gén a polimorf MHC régió része (6p21.3). A kromoszóma lokalizációból adódóan felmerül, hogy a TNF- α ún. single nucleotide polymorphism-ai (SNP) szerepet játszhatnak olyan MHC-hez köthető betegségek kórformáinak kialakításában, mint amilyen az SM.
- Apolipoprotein E (ApoE) egy glikoprotein, amely fontos szerepet játszik az idegszövet regenerációjához elengedhetetlen koleszterin szállításában, felvételében és újra elosztásában. Az APOE gén (APOE) szerepet játszik a neurodegeneratív megbetegedések kialakításában. A leginkább ismert az APOE ϵ 4 allél és az Alzheimer kór közötti összefüggés.

Elsődleges célkitűzésünk az volt, hogy 5 magyarországi SM Centrum részvételével megvizsgáljuk a TNF- α gén -376 pozíciójának valamint az APOE gén 4-es exonjának 112 és 158 pozíciójában lévő SNP-k lehetséges szerepét PPSM-ben.

45 PPSM beteg valamint korban és nemben megfelelő 45 RRSM beteg és 45 egészséges kontroll (HC) egyezett bele a vérvételbe. A DNS izolálást követően a vizsgálni kívánt SNP-re specifikus PCR-t és RFLP-t végeztünk.

A TNF- α dimorfizmust tekintve a GG genotípust és a G allélt szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a PPSM csoportban az egészségesekhez képest. A GA genotípus valamint az A allél szignifikánsan ritkábban fordult elő a progresszív csoportban az egészségesekkel összehasonlítva. Az RRSM és HC csoportok valamint az RRSM és PPSM csoportok között, sem a genotípusokat, sem az allélokat tekintve nem volt jelentős eltérés. Az egyes genotípusok és a klinikai paraméterek (az életkor a diagnózis időpontjában, a betegség tartam, a kiterjesztett rokkantsági skálán elért pontérték (EDSS), a progressziós index (PI) és a súlyossági skálán elért pont (MSSS) között nem tapasztaltunk összefüggést.

Az APOE gént vizsgálva, a PPSM csoportban az $\epsilon 2$ allél kifejezetten ritkán fordult elő, ez az allél inkább RRSM csoportban volt jellemző. A páronkénti összehasonlítások RRSM és HC csoportok között is szignifikáns különbséget mutattak ki az $\epsilon 2$ allélt tekintve.

Az $\epsilon 4$ allél jelenléte a PPSM és RRSM betegekben volt jellemző. Szignifikánsan gyakrabban fordult elő ez az allél a PPSM csoportban és ritkábban a HC csoportban. A páronkénti összehasonlítás alapján elmondható, hogy ezen allél előfordulása szintén gyakoribb volt az RRSM csoportban a HC csoporttal összehasonlítva és kétszer gyakoribb volt a PPSM csoportban az RRSM-hez képest.

A klinikai paramétereket tekintve (EDSS, PI és MSSS) szignifikáns különbség volt az RRSM és PPSM csoportok között, amely a kórformák közötti különbségből adódik. A szignifikáns eltérés megmaradt az EDSS és MSSS pontok esetében, miután a betegeket újracsoportosítottuk az $\epsilon 2$ allél megléte illetve hiánya alapján. Ha az $\epsilon 4$ allél meglétét illetve hiányát vettük alapul a csoportosításnál, akkor a $p=0.05$ szignifikancia szinten csak az MSSS érték tért el szignifikánsan. A klinikai paraméterekben tapasztalt valamennyi szignifikáns eltérés eltűnt miután a betegeket továbbcsoportosítottuk a kórforma szerint is. További elemzések azt mutatták, hogy a klinikai paraméterekben tapasztalt különbségek az SM kórformának tulajdonítható és nem az egyes allélok jelenlétének illetve hiányának.

Összefoglalásként elmondható, hogy a GG genotípus és a G allél jelenléte a TNF- α -376 SNP esetében felelős lehet a progresszióért, valamint, hogy az APOE $\epsilon 2$ és $\epsilon 4$ allélok szerepet játszhatnak a betegség kialakulásáért. Miután a betegség kórformája kialakult az APOE allélok már nem hozhatók összefüggésbe a klinikai paraméterekkel.

A genetikai vizsgálatok mellett, másodlagos célként tűztük ki az SM egyik leggyakoribb tünetének – a „kóros fáradékonyság” azaz fatigue – részletesebb megismerését. A kóros

fáradékonyság egy szubjektív tapasztalat, amelynek objektív mérése nehéz, ezért kérdőíveket használnak a diagnózis felállításakor. A Fatigue Impact Scale (FIS) egyike a világon elérhető 30 fatigue kérdőívnek, amelyet mind az orvosi gyakorlatban, mind pedig a klinikai vizsgálatok során széles körben alkalmaznak, ugyanis a fatigue több aspektusát is vizsgálja (kognitív, fizikális és szociális). Ismereteink szerint ez idáig a fatigue hatását mérő magyar nyelvű validált kérdőív SM betegekben nem volt elérhető. Munkacsoportunk a korábban általunk adaptált és validált „Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument” kérdőív tapasztalatait alapul véve célul tűzte ki a magyar FIS kérdőív validitásának, test-retest megbízhatóságának és belső konzisztenciájának vizsgálatát SM betegekben.

A 111 SM betegből 99 beteg valamint a 85 egészséges kontroll közül 79 önkéntes töltötte ki a magyar nyelvű FIS kérdőívet és a Beck Depressziós Skálát (BDI) 2 alkalommal 3 hónap különbséggel.

A teljes FIS pontok statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak mindkét kitöltés alkalmával az SM betegek esetében, mint az egészségesekben, még a depressziót mérő BDI pontok hatásának eliminálása után is. A test-retest megbízhatósági vizsgálat során, a csoporton belüli korrelációs értékek szignifikánsan magasak voltak mindkét csoportban, valamint a Cronbach alpha értékek is kifejezetten magasak voltak. Következésképpen elmondható, hogy a magyar nyelvű FIS kérdőív – a többi nemzetközi validációhoz hasonlóan – valid és megbízhatóan használható a nem súlyos rokkantságú SM betegek körében a fatigue hatásának mérésére.